

Lone

Aus dem Veterinär-Physiologischen Institut
der Justus Liebig - Hochschule zu Gießen
Direktor: Prof. Dr. Valentin Horn

**Xanthoproteinwert und Indikangehalt im Serum
von Pferd, Rind, Kalb, Schwein und Schaf**

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen

vorgelegt von
Ludwig Späth
Veterinärpraktikant aus Darmstadt

Gießen 1954

Aus dem Veterinär-Physiologischen Institut der Justus Liebig-
Hochschule zu Giessen

Direktor: Professor Dr. Valentin H o r n .

Xanthoproteinwert und Indikangehalt im Serum von
=====

Pferd, Rind, Kalb, Schwein und Schaf.
=====

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Veterinär-Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Hochschule zu Gießen

vorgelegt von

L u d w i g S p ä t h

Veterinärpraktikant aus Darmstadt

Giessen 1954

Mit Genehmigung der Veterinär-Medizinischen Fakultät
in Gießen.

Dekan: Professor Dr. K e l l e r

Berichterstatter: Se. Magnifizenz Prof. Dr. H o r n
Professor Dr. Keller
Professor Dr. Schauder

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 1954.

Meiner Mutter in Dankbarkeit
gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsübersicht.

=====

	Seite
Einführung	1
A) Zur Nierenfunktion	2
1. Zur Physiologie der Niere	2
2. Die Niereninsuffizienz	4
a. Die Ursachen	4
b. Die Urämie	5
c. Funktionelle Nierendiagnostik	6
d. Die extrarenale Beeinflussung des Spiegels stickstoffhaltiger Sub- stanzen im Blut	9
B) Bedeutung und Meßmethodik von Indikan und Xanthoprotein	11
1. Indikan	11
a. Indol	11
b. Bildung des Indikan	13
c. Über die diagnostische Bedeutung der Indikanerhöhung im Blut	15
d. Methoden der Indikanbestimmung	16
2. Xanthoprotein	18
a. Die Xanthoproteinreaktion	18
b. Über die diagnostische Bedeutung der Xanthoproteinreaktion im Blut	19
c. Zur Methodik der Xanthoproteinreaktion	19

	Seite
C) Eigene Untersuchungen	21
1. Untersuchungsmaterial	21
2. Meßmethodik	22
a. Xanthoprotein	22
b. Indikan	23
3. Ergebnisse	25
a. Pferd	25
b. Rind	28
c. Kalb	31
d. Schwein	33
e. Schaf	36
D) Zusammenfassung	39
E) Literatur	41
Lebenslauf	46

Einführung:

=====

Die Xanthoproteinreaktion im enteweißten Blutserum und die Bestimmung von seinem Indikangehalt sind zwei klinisch diagnostische Untersuchungsverfahren, die in der Humanmedizin schon lange zur Feststellung der Niereninsuffizienz verwandt werden. Sie ergänzen dort die Bestimmungen des Reststickstoffs und Harnstoffs und geben, obwohl sie vielleicht nicht so spezifisch sind wie diese, wertvolle prognostische Aufschlüsse. Die Bestimmung geschieht in den letzten Jahren nach bewährten photometrischen Methoden, die die alten kolorimetrischen überall ablösen.

In der Tiermedizin haben diese beiden Reaktionen noch kaum Eingang gefunden, ja, es sind noch nicht einmal die Normalwerte für die einzelnen Tierarten bestimmt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit, auf Grund von Reihenuntersuchungen an Schlacht tierblut die Normalwerte festzulegen, um so die Grundlage für klinische Untersuchungen zu schaffen. Daneben wird versucht, einen Überblick über die weitverstreute, hauptsächlich humanmedizinische Literatur über dieses Gebiet zu geben. Hieraus ergibt sich die Teilung der Arbeit in einen literarischen und einen experimentellen Teil.

Das einleitende Kapitel " Zur Nierenfunktion " hält in seinem 1. Teil "Zur Physiologie der Niere" nur einige Tatsachen fest, die in dem die Niereninsuffizienz behandelnden 2. Teil ausgeführt werden. Hier werden kurz die Ursachen der Niereninsuffizienz behandelt und dann auf deren klinische Feststellung eingegangen. Es konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nur die Literatur über die Prüfung der Niere hinsichtlich ihrer Stickstoffausscheidungsfähigkeit berücksichtigt werden.

Das nächste Kapitel befasst sich speziell mit dem Indikanstoffwechsel, beziehungsweise der Xanthoproteinreaktion.

Im experimentellen Teil sind Untersuchungsmethodik und Ergebnisse niedergelegt. Vorangestellt ist jeweils eine Berechnung der Summenhäufigkeit.

A. Zur Nierenfunktion

=====

1. Zur Physiologie der Niere

Die Hauptaufgabe der Nieren besteht in der Entfernung von im Blute vorhandenen Stoffen, deren Verbleiben im Organismus sich nachteilig auswirken würde. Die Niere ist ein dauernd tätiges Ausscheidungsorgan; ihre Funktion ist lebenswichtig.

Die Nieren regulieren

1. den osmotischen Druck durch Kontrolle des Wasser- und Salzhaushaltes,
2. die Wasserstoffionenkonzentration durch Ausscheidung und Zurückhaltung von Säuren und Basen,
3. den Spiegel körperfremder Substanzen, sei es, dass diese als Stoffwechselschlacken entstehen oder exogenen Ursprungs sind.

Für eine aktive Tätigkeit der Niere bei diesem Ausscheidungsvorgang spricht der hohe Energiebedarf. Die Niere, in eine Nebenschlussbahn des Blutkreislaufes eingeschaltet, verbraucht, obwohl sie nur 0,4% des Körpergewichtes schwer ist, 8% des Grundumsatzes an Kalorien (Scheunert, Trautmann (36)). Ihr Sauerstoffverbrauch beträgt 10% des Gesamtsauerstoffumsatzes.

Gegen eine rein mechanische Tätigkeit der Niere sprechen die Tatsachen, dass sich Harnabsonderungen einerseits und Druck, Menge und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes andererseits zwar stark gegenseitig beeinflussen, aber nicht vollkommen parallel gehen.

Die normalen Reize der Harnabsonderungen sind chemischer Art. Es konnten keine besonderen Reizrezeptoren festgestellt werden. Die Reize wirken auf die Niere direkt, sie werden durch die sogenannten "harnfähigen Stoffe" ausgelöst. Diese sind die Stoffe, deren Entfernung bis zu einem gewissen Schwellenwert eben die Funktion der Niere darstellt. Hierbei zeigt die Niere die Fähigkeit, zwischen den Sekretionsschwellen der verschiedenen Substanzen, die

ja unterschiedlich hoch sind, zu unterscheiden. Während so die Niere unter normalen Verhältnissen für Traubenzucker fast undurchlässig ist, und seine Konzentration im Blut 0,1 - 0,2 % beträgt, lässt sie andere Stoffe, z.B. Purinbasen, Ätherschwefelsäuren, Sulfate, Phosphate und Ammoniake fast bis zu einer Konzentration von 0,001 - 0,003 % durch.

Wie die Niere diese Leistungen vollbringt, ist im Letzten noch nicht geklärt. Historische Bedeutung hat die Filtrationstheorie von L u d w i g , neueren Datums ist die Sekretionstheorie von H e i d e n h e i m .

B ü r g e r (7) versucht auf Grund neuerer Forschungen einzelnen Nierenabschnitten die einzelnen Partialfunktionen der Harnbildung zuzuweisen:

In den Glomeruli und Tubuli werden die gleichen, gelösten Substanzen in verschiedener Konzentration ausgeschieden. Die Kanälchen besorgen die Konzentration, die Glomeruli die Verdünnung. Der tubuläre Apparat, da protoplasmareich, kann auch über den osmotischen Druck des Blutes hinaus konzentrieren, wenn genügend harnfähiges Material vorhanden ist.

V o l h a r d (44) schreibt den Glomeruli die Wasserausscheidung zu und sieht die dazu bestimmte Einrichtung in der eigenartigen Anordnung und der Einstülpung der Kapillarknäuel in die zarte Glomerulusemembran.

Die Nierenleistung ist abhängig von

dem Druck, der Menge und Geschwindigkeit des Blutes,

der Menge der harnfähigen Substanzen,

dem Vorhandensein einer genügenden Menge Wasser, nervösen und hormonalen Einflüssen.

2. Die Niereninsuffizienz

Die Insuffizienz der Niere ist ein funktioneller Begriff. Er bedeutet, daß die Nierenleistung hinter den Erfordernissen des Körpers zurückbleibt, also eine verzögerte Ausscheidung harnpflichtiger Stoffe durch die Niere stattfindet.

a) Die Ursachen sind verschieden:

1. Zerstörung oder Schädigung des sezernierenden Gewebes der Nieren durch diffuse Erkrankungen. Herdförmige Nephropathien beeinträchtigen die Nierenleistung nur dann, wenn mindestens drei Viertel des sezernierenden Gewebes beider Nieren zerstört sind (H u t y r a - M a r e k (19)).

Die hier in Betracht kommenden Krankheiten wurden früher als Brightsche Nierenkrankheiten zusammengefasst. Sie wurden von V o l h a r d und F a h r (44) für die Menschen genauer untersucht. Diese Autoren unterschieden Nephrosen (keine Entzündungen, sondern albuminoide und fettige Degenerationen) von entzündlichen Prozessen speziell im Glomerulus, den Glomerulonephritiden. Eine Klärung besonders nach der ätiologischen Seite hin erfuhren sie unter anderem durch die Arbeiten M a s u g i s (26). Er erzeugte bei Kaninchen das Bild der diffusen Glomerulonephritis, indem er Enten durch Nierenextrakt von Kaninchen sensibilisierte und dann den Kaninchen das so gewonnene spezifische Antinierenserum (Nephrotoxin) einspritzte. Er stützt so die Vermutung von der allergischen Natur der Glomerulonephritis. Ihr Wesen wäre demnach eine hyperergische Entzündung, ein an die Niere, besonders an die Glomeruli fixiertes Abreagieren eines Antigens mit spezifischem Antikörper. Dies kann auch bei wiederholter oder chronischer Infektion mit ein und denselben Mikroorganismen der Fall sein, wie H e m m e r t - H a l s w i c k (13) nachwies, z.B. nach Druse und Brüsseler Krankheit bei Pferden (Chronische Streptokokkenkrankheiten). Nach ihm neigt besonders das Pferd zu der intrakapillären Form, während die extrakapilläre Form gern als Nachkrankheit der Hundestaupe auftritt.

Bei Haustieren überwiegt nach W i r t h - D i e r n h o f e r (46) insbesondere die interstitielle Nephritis. 50 - 60 % der älteren Hunde zeigen Harnveränderungen, die auf Nierenentzündungen schliessen lassen.

2. Reine Tätigkeitsstörungen der Niere. Insbesondere spielen hier eine Rolle hochgradige Wasserverarmung des Körpers nach längerem Durstenlassen oder, was dasselbe bedeutet, anhaltender Durchfall und Erbrechen. Beim Pferd kann nach H u t y r a - M a r e k (19) auch bei hartnäckiger Kotverhaltung und gleichzeitigem Hungern dadurch eine Insuffizienz sich einstellen, dass der nunmehr stark (über 30 mm Hg) erhöhte Quellungsdruck im Blutplasma dem Filtrationsgefälle in den Glomeruli entgegenwirkt.
3. Abflußhindernisse in der Harnröhre oder in den Harnleitern. Die mit dem fortlaufenden Harnzufluss allmählich bis hinauf zu den Glomeruli fortschreitende Druckerhöhung führt schliesslich zu einem Absinken des Druckgefälles zwischen Glomeruluskapillaren und Bowmannscher Kapsel unter 40 mm Hg (H u t y r a - M a r e k (19).) und führt ebenfalls zur Einstellung des Filtrationsvorganges.

Die Niereninsuffizienz führt schliesslich zum klinischen Bild der sogenannten Harnvergiftung oder Urämie.

b) Die Urämie. Die Urämie ist eine Anhäufung von Reststoffen des Stoffwechsels, die durch die Niere ausgeschieden werden sollen. Sie ist also eine Autointoxikation. Ihre Ursachen sind noch nicht recht geklärt, ein eigentliches Urämiegift wurde noch nicht gefunden. Der Harnstoff kommt als Krampfgift nicht in Frage.

B a u e r (zitiert nach B ü r g e r) (7) vertritt die Theorie, dass der Harnstoff aber die Gefässe, speziell die Hirngefässe, für Produkte des intermediären Stoffwechsels durchlässig machte.

W i r t h - D i e r n h o f e r (46) unterscheidet eine echte von einer sogenannten falschen Urämie.

Die echte Urämie geht aus der Niereninsuffizienz hervor. Bei dieser sogenannten azotämischen Urämie wird das Krankheitsbild durch Eiweißschlacken und Darmfäulnisprodukte erzeugt. B e c h e r (3,2) hält die aromatischen Fäulnisprodukte, die die Xanthoproteinreaktion ergeben, für wichtiger als intermediäre Eiweißabbauprodukte.

Die falsche Urämie (Pseudourämie) basiert nicht auf Niereninsuffizienz. Sie soll durch Chlorbindung in den Geweben entstehen (sogenannte Hypochlorämische Urämie).

Den eklamptischen Urämien liegen vermutlich Veränderungen im Zentralnervensystem (Kreislaufstörungen, Hirnödem) zugrunde.

B ü r g e r (7) unterscheidet:

1. akute Krampfurämie (eklamptische Formen der falschen Urämie).

Ursachen: rasch einsetzende Glomerulonephritis, Nierenerkrankungen der Schwangeren.

2. chronische echte Urämie (Nierensiechtum, asthenische Urämie).

Ursachen: chronisch entzündliche oder sklerotische Nierenerkrankungen.

Reststickstoff im Blut erhöht.

Prognose: ungünstig.

3. chronische Pseudourämie (Urämie der Gefäßskranken).

Ursachen: Arteriosklerose der Hirn- und Nierengefäße.

c) Funktionelle Nierendiagnostik. Man berücksichtigt:

1. Wasserausscheidung,
2. Konzentrationsvermögen,
3. Salzausscheidung,
4. Stickstoffausscheidung,
5. Albuminurie,
6. Hämoglobinurie und Hämaturie,
7. Blutdruck.

In der vorliegenden Arbeit wird nur die Stickstoffausscheidung behandelt. Man kann die Stickstoffausscheidungsfähigkeit der Niere vor und nach der Blut-Harn-Schranke prüfen.

1. Prüfung der Nierenausscheidung im Blut

H e n l e (14) machte 1847 die ersten Harnstoffbestimmungen im Blut bei morbus Brightii.

H e f t e r und S i e b e c k (11) stellten besonders das Verhältnis von Blut- zur Harnkonzentration heraus.

A m b a r t und W e i l e s (1) Untersuchungen stellten einen Fortschritt

gegenüber den vorigen dar, weil sie die Leistung der Niere nicht wie diese nach dem Verhältnis eines bestimmten Stoffes zum Wassergehalt, also seiner Konzentration, sondern nach der absolut ausgeschiedenen Menge in der Zeiteinheit (die ebenso wichtig ist wie die Konzentration) bestimmten.

S t r a u s s (41) hat 1902 erstmalig auf die Bedeutung des "Reststickstoffs" im enteweißten Serum hingewiesen (Synonym: löslicher Retentions- oder Filtratstickstoff). Dieser besteht aus dem Stickstoff der verschiedenen stickstoffhaltigen Substanzen, die bei der Enteweißung nicht ausgefällt werden. (50 - 75 % Harnstoff, Aminosäuren, Ammoniak, Kreatin, Kreatinin usw.)

W i d a l bestimmte den Harnstoffgehalt, indem er den Stickstoff des Harnstoffes gasometrisch maß nachdem er ihn durch Bromlauge oder Urease freigmacht hatte.

H u t y r a - M a r e k (19) mißt den Reststickstoff mit dem Kjeldahlschen oder dem Bangschen Mikroverfahren. Er findet beim Pferde 18,9 - 42,5 mg % (mg % = mg/100 ccm), beim Rinde 22,5 - 40,0 mg %, beim Schweine 25,46 - 33,27 mg % und beim Huhn 47,16 - 77,0 mg % als normale Konzentration. Den Harnstoffgehalt allein bestimmt er mit dem Citronschen Amidometer, mit einer dem Lohnsteinschen Saccharometer ähnlichen Vorrichtung oder nach dem Pincussenschen Verfahren. Normalwerte:

Pferd 17,8 - 66 mg %, Rind 15 - 21 mg %, Hund und Katze 15 - 22 mg %.

Die Untersuchungen von Indikan und dem Xanthoproteinwert, deren Stickstoff ebenfalls unter den Reststickstoff fällt, haben sich bisher nur in der Humanmedizin eingebürgert. (Ergebnisse siehe im folgenden)

Kreatinin wurde von N e u b a u e r , F o l i n und R o s e n b e r g untersucht.

Urosein ist ein Farbstoff, der sich bei Urämie im Blute des Menschen bildet. Wenn Urämieblut mit Trichloressigsäure entweißt wird, bildet sich nach kurzem Stehen eine Rosafärbung in dem sonst wasserklaren Filtrat (B e c h e r).

B e c h e r (3,3) unterscheidet zwei Formen der Stickstoffretention:

a. Harnstoff und Harnsäure nehmen zu: akute Nephritis und leichtere Grade der Stauungsniere.

- b. ausser Harnstoff und Harnsäure nehmen noch Indikan, Kreatinin und Phenole und Phenolderivate, die durch die Xanthoproteinreaktion erfasst werden, zu: Schrumpfnieren mit Neigung zu echter Urämie.

Die verschiedenen stickstoffhaltigen Substanzen werden also durchaus nicht immer in gleichem Maße retiniert.

S i e b e c k (39) vermutet, dass teils durch krankhafte Prozesse in der Niere diese oder jene Partialfunktion schwerer getroffen ist, teils durch die Veränderungen im Zelleben in den verschiedenen Geweben diese nicht unerheblichen Differenzen in der Retention auftreten. Er verweist auf die Harnsäureretentionstheorie der Gicht (G a r r o d).

Im übrigen untersuchten die Speicherung von Reststickstoff in den Geweben besonders M o n a k o w (28) und B e c h e r .

Ob der Reststickstoff im Blut oder im Serum bestimmt wird, ist belanglos. Die erhaltenen Werte sind jedoch nicht immer gleich. Will man die Konzentration bestimmen, die für die Sekretionsarbeit der Nieren in Betracht kommt, so muss man das Serum untersuchen, denn die korpuskulären Bestandteile werden ja in der Niere nicht verändert.

C a s p e r und R i c h t e r (zitiert nach S i e b e c k) (39) untersuchten die Kochsalzretention. Das Kochsalz ist ein osmotischer Druckregler. Nur bei beginnender Niereninsuffizienz erfolgt Kochsalzretention im Blut. Mit fortschreitender Schädigung der Nieren reichert sich NaCl in der Haut und den Geweben an, bzw. wird mit dem Schweiß ausgeschieden. Die Haut kann die Niere in Bezug auf Kochsalzausscheidung ja weitgehend ersetzen. Aus Hyperchlorämie entsteht Hypochlorämie. Die Kochsalzretention spielt eine geringe Rolle bei der Erkennung der Insuffizienz der Niere, weil:

- a. keine genaue Beziehung zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und dem der Hypochlorämie festzustellen ist,
- b. die Histioeretention des NaCl mehr durch extrarenale Faktoren bestimmt wird,
- c. kein genauer Schwellenwert des Kochsalzes im Blut zu bestimmen ist.

2. Ausscheidung im Harn.

Hier interessiert besonders die Bestimmung des Indikan. Dafür gibt es verschiedene Methoden:

a. auf Indigobildung beruhen folgende:

J a f f é (konzentrierte Salzsäure und Chlorkalklösung)

O b e r m e y e r (eisenchloridhaltige rauchende Salzsäure)

S a l k o w s k i (konzentr. Salzsäure und Kupfersulfat)

b. auf der Bildung eines Indolignonfarbstoffes:

J o l l e s (Obermeyersches Reagens und Thymol)

B ö h m (Hexylersorcin und Obermeyersches Reagens mit Toluol ausschütteln.

Für die Photometrie die geeignetste Methode).

d.) Die extrarenale Beeinflussung der Konzentration stickstoffhaltiger Substanzen im Blut.

Zur Entfernung stickstoffhaltiger Stoffwechselendprodukte kommt nur die Niere in Betracht. Die Menge des umgesetzten Eiweisses ist aber nicht nur von der Eiweißzufuhr abhängig, sondern auch von der der Fette und Kohlehydrate. Im Hunger wird mehr Eiweiß verbrannt, bei mehr Fett- und Kohlehydrateverbrennung Eiweiß gespart. Es gibt aber eine gewisse Grenze, unter die der Eiweißumsatz nicht sinkt. Wird kein Eiweiß zugeführt, so wird solches aus der Körpersubstanz verbrannt. Bei kalorisch ausreichender, eiweißhaltiger Kost befindet sich der Gesunde im Stickstoffgleichgewicht, im Hunger nimmt der Eiweißbestand des Körpers ab; bei reichlicher Kost, besonders nach einer Hungerperiode, wird Eiweiß angesetzt. Schliesslich ist im Fieber der Gesamtstoffwechsel, also auch der des Eiweisses erhöht, die Stickstoffausscheidung also vermehrt.

M o n a k o w (28) empfiehlt deshalb, bei Nierenprüfungen auch die Eiweißzufuhr zu kontrollieren.

G o t t l i e b (9) und H o h l w e g und M e y e r (16) zeigten, dass der Reststickstoff durch reichliches Eiweißnahrung beeinflusst wird.

D. v a n S l y k e (40) wies nach, dass beim Tier die Aminosäuren im Blut nach reichlichen Eiweißgaben zunehmen.

M o n a k o w (28) machte Serienbestimmungen nach einer Eiweißmahlzeit. Er stellte zunächst einen deutlichen Anstieg von Aminosäurenstickstoff, später auch Harnstoffvermehrung fest.

R o s e n b e r g (35) fand ein Schwanken des Indikanspiegels im Serum bei Gesunden und Kranken mit gesunder Niere innerhalb weiter Grenzen. Durch Zufuhr von 500 g Fleisch liess sich dieser von 0,64 - 0,8 mg % auf 1,28 - 2,13 mg % steigern. Rosenberg empfiehlt deshalb, das Blut von Nüchternen zu untersuchen.

B. Bedeutung und Meßmethodik von Indikan und Xanthoprotein.

=====

1. Indikan

Das Indolglykosid Indikan ist die natürliche Vorstufe des Indigo, ein Entgiftungsprodukt des Indol im Tierkörper.

a) Indol. Das Indol wurde von M e n k i (27) im Kot aufgefunden. Es entsteht auf Tryptophan.

K ü h n e (24) entdeckte Indol als bakterielles Zersetzungsprodukt der Proteine.

H o p k i n s und C o l e (18) isolierten Indol aus den Produkten einer aeroben Kolonie von *Escherichia coli* und anderen Mikroorganismen auf Tryptophangelatine.

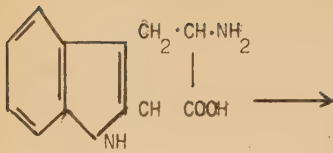
H e r z f e l d und K l i n g e r (15) unterschieden Indolpositive und indolnegative Mikroorganismen. *Escherichia coli* ist streng indolpositiv und zerstört das gebildete Indol auch nicht.

W o o d s (47) zeigte, dass Indol auch bei Einwirkung gewaschener Suspensionen von *Escherichia coli* auf Tryptophan unter O_2 -Zufuhr entsteht.

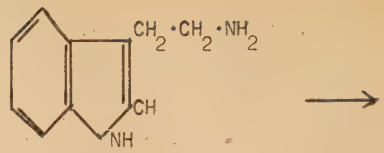
K r e b s , H a f e z und E g g l e s t o n (23) wiesen eine in abgetöteten Colibakterien enthaltene Tryptophanase nach, die Tryptophan in Indol umwandelt.

Das Indol wird also im Darm aus der in der Eiweißnahrung enthaltenen Aminosäure Tryptophan von Colibakterien gebildet.

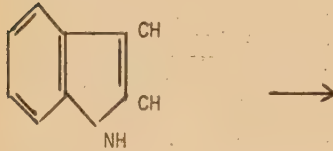
Der Abbau des Tryptophan geht nach F l a s c h e n t r ä g e r und L e n n a r t z (8) folgendermassen vor sich:



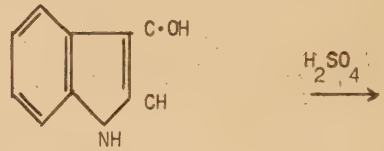
Tryptophan



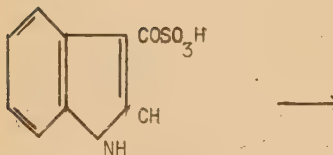
Indolyläthylamin



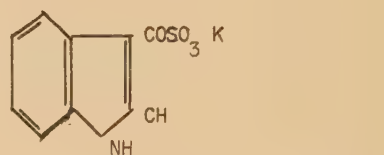
Indol



Indoxyl Enolform

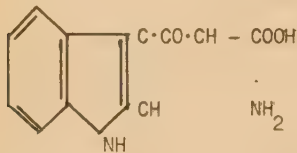


Indoxylschwefelsäure



Indikan

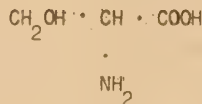
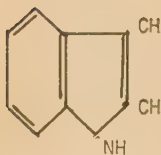
Der Abbau von Tryptophan zu Indol geht nach Baker und Happold, zitiert nach Polonkowski (33) über das β -Oxytryptophan, welches sekundär zu Indol und Serin aufspaltet:



Indol

β -Oxytryptophan

Serin



Wenn die Verdauungsprodukte im Darm schnell resorbiert werden, kann nur wenig Indol entstehen. Bei langsamer Resorption kann dagegen eine lebhaft Fäulnis im Darm stattfinden, so dass dann viel Indol gebildet wird. Der Umfang der Indolresorption und -speicherung wechselt aber. Freies Indol ist normalerweise in praktisch bedeutungsloser Menge im Blut vorhanden. Durch Koppelung an Schwefel und Glukuronsäure nimmt seine Giftigkeit ab, wahrscheinlich durch Sinken der Lipoidlöslichkeit (B e c h e r (3,4)).

Es besteht somit eine Parallele zwischen den im Darm gebildeten Phenolen und Indol. Während eine Erhöhung des Phenolspiegels im Blute zu den als Karbolmarasmus bekannten Störungen führt, ist die Giftigkeit des Indol umstritten.

Fr. v. M ü l l e r nimmt an, dass erst hohe Dosen des Indol zu Störungen des Zentralnervensystems führen.

B i e b l beobachtete Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie bei künstlicher Indolzufuhr.

P h o c a s sah bei Kaninchen chronische Nierenerkrankungen.

W a d d e k und C a l h o u n beobachteten eine Herabsetzung der systolischen Kraft des Herzens.

(Alle zitiert nach B e c h e r (3,4)).

B e c h e r sah, dass Indol schon in kleinster Menge giftig wirkt bei Hypovitaminosen.

Im Organismus findet nach B e c h e r (3,4) eine Zerstörung des Indols statt. Nur ein Zehntel des einverleibten Indol sind als Indikan im Harn wiederzufinden.

b) Bildung des Indikan. Wie bereits ausgeführt, entsteht das Indikan durch Paarung des Indol bzw. Indoxyl an Schwefelsäure. Der Ort dieses Entgiftungsvorgangs wird von den Autoren verschieden angenommen:

1. Die Leber von J a f f e (20). Nach B e c h e r (3,4) wird dieser Vorgang durch Insulin begünstigt.

2. Die Lunge nach S a w a d a und N i p p o n M a i k u (30). Nach

B e c h e r findet die Paarung an Glukuronsäure auch in Niere, Milz und Muskel statt.

B e c h e r (3,4) weist im Pfortaderblut freies Indol nach, nicht aber Kresol und Phenol. Dieses wurde also schon in der Darmwand entgiftet.

N i c o l a i (29) untersuchte die Indikanbildung in der Darmwand von Ratten. Die Speicherungsfähigkeit der Darmwand für Indol geht bei den akuten Enteritiden verloren, um bei chronischen erhöht zu sein. Es ergab sich aber keine Steigerung des normalen Indikangehaltes des Darmes, weder bei hohem Indolgehalt, noch bei schnellem Abfluss. Auch er nimmt an, dass die Leber der Hauptort der Indikanbildung ist.

Nach B a r a c (2) geht Indol auch im eviscerierten Hund in Indikan über. Die Leber ist dabei zu 75 % beteiligt.

Nach B e c h e r (3,4) braucht, da die Leber der Hauptort der Indikanbildung ist, bei Niereninsuffizienz mit gleichzeitigem Vorliegen einer Leberschädigung (Parenchymschäden, Leberzirrhose, Coma hepaticum) keine Erhöhung des Blutindikanspiegels, wohl aber des Xanthoproteinwertes und Indols vorhanden zu sein.

B e c h e r glaubt auch an eine Indikanzerstörung im Blut. Er hält das Vorhandensein von Fermenten im Blut, die organische Substanzen abbauen, für erwiesen. Sie sind jedoch im Leichblut unwirksam. Bei Leichenblut oder Kranken in Agonie kommt es zu einer gleichzeitigen Erhöhung von Indol, Indikan und Xanthoprotein. Die Ursache liegt in einer Niereninsuffizienz kurz vor dem Tod und praemortalem Eiweißzerfall.

S h o y i (38) prüfte die Indikanausscheidungsgeschwindigkeit bei Hunden in verschiedenen Altersstufen nach Indolinjektion.

Bei erwachsenem Hund betrug die excretierte Indikanmenge in den ersten 11 Stunden nach der Injektion von Indol 37 %.

Bei 10 - 35 Tage alten Hunden betrug sie weniger als die Hälfte.

Bei 5 Tage alten Hunden war sie ganz gering.

Er vermutet einen Zusammenhang mit der Synthetisierungsfähigkeit. Er zeigte aber auch durch Tests mit Indigocarmin und Phenolsuphonnaphthalin, dass die

Excretionsfähigkeit der jungen Niere gering ist.

Tägliche Ausscheidung von Indikan im Harn:

Erwachsene Hunde	8,6 mg/I
Säuglinge	0,2 mg/I
2 Tage alte Hund.	0,03 mg/I

c) Über die diagnostische Bedeutung der Indikanerhöhung im Blut.

T s c h e r t k o f f (42), der mit der obermeyerschen Methode arbeitete, stellte eine Indikanämie nur bei echter Urämie oder Azotämie, wo auch der Rest-N beträchtlich erhöht ist, fest.

H a a s (10), der nach der feineren J o l l e s ' s c h e n Methode verfuhr, mass auch schon geringeren Konzentrationen diagnostische Bedeutung zu.

R o s e n b e r g (35) bestreitet dies. Als den Punkt, wo Indikanämie unbedingt für Niereninsuffizienz spricht, sieht er den an, an dem sie sich mit der O b e r m e y e r s c h e n Methode nachweisen lässt.

Indikanämie bleibt nach T s c h e r t k o f f (42) als einziges Zeichen der Niereninsuffizienz auch bestehen, wenn die Azotämie durch alimentäre Einflüsse auf das normale Niveau herabgedrückt ist. Die Erhöhung des Indikanspiegels geht nicht absolut parallel mit der Erhöhung des Reststickstoffs und Harnstoffs. Bei den durch akute Nephropathien entstandenen Niereninsuffizienzen steigt, mit Ausnahme der akuten Sublimatvergiftung, der Indikanspiegel nur wenig oder gar nicht an. Bei chronischen Nierenerkrankungen jedoch ist er schon frühzeitig, vor dem Reststickstoff, bedeutend erhöht. Ebenso besteht kein absoluter Parallelismus zur Xanthoproteinreaktion.

L e n e (45) bestimmte das Indikan im Pferdeblut nach J o l l e s . Er fand das Chloroform hell bis lila gefärbt, kannte damals allerdings noch keine photometrischen Methoden. Er unterschied 3 Grade: hell-, mittel-, starkviolett.

O g i l v i e (32) bestimmte Rest-N und Indikan im Schweineblut, bei gesunden und transportkranken Schweinen. Er fand bei gesunden 50,1 %, bei kranken 146,1 % Indikan. Als Rest-N fand er bei gesunden 28,58 mg % und bei kranken 31,46 mg%.

d) Methoden der Indikangehaltbestimmung.

Die älteste Methode der Indikanbestimmung stammte von O b e r m e y e r und P o p p e r (31), von T s c h e r t k o f f (42) auf das Blutserum übertragen. Mit ihr war das normale Indikan des Menschenserums nicht nachzuweisen.

J o l l e s (21) modifizierte die auf Indigobildung beruhende O b e r m e y e r s c h e Methode (eisenchloridhaltige, rauchende Salzsäure) durch Zusatz von Thymol, wobei das Thymol und in starksauren Medien gebildetes Indoxyl bei gleichzeitiger Einwirkung von oxydierendem Agens ein violettes Oel (Indolignonfarbstoff) bildet, das mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Diese zur Harnuntersuchung angewandte Methode wurde von H a a s (10) auf die Serumuntersuchung übertragen.

Die von R a p p a p o r t und E n g l e b e r t (34) angewandte Methode hat den Nachteil, dass die geringste Indikanmenge 0,16 mg% beträgt. Ausserdem bleichen die verwendeten Teströhrchen nach den Erfahrungen B e c h e r a u s.

Die S c h l i e r b a c h s c h e (37) Methode hat den Mangel einer zur Untersuchung notwendigen grossen Blutmenge und den der geringen Indikankonzentration. Eine Änderung brachte die Einführung der Photometrie in die klinische Diagnostik.

B ö h m und G r ü n e r (6) nahmen als Grundlage ihres photometrischen Indikannachweises die J o l l e s c h e Reaktion. Wegen der verhältnismässig grossen Konzentrations-Breite (0,05 - 0,02) und wegen der an sich hohen Extinctionsfähigkeit der Indolignonlösungen stellten sie zwei Extinctionskurven auf, eine von 0,05 - 0,5, die andere von 0,5 - über 2 mg%.

Herstellung der Kurven: Zu 1,5 ccm wässriger Lösung von Harnindikan "M e r c k" von verschiedenen Konzentrationen gaben sie je 1,5 ccm 20%ige Trichloressigsäurelösung und 0,15 ccm 5%ige alkoholische Thymollösung. 3 ccm Obermeyers Reagens liessen sie 2 Stunden lang einwirken.

1. Ausschütteln mit 0,3 ccm Chloroform. Die erhaltene steile Kurve liess erkennen, dass oberhalb 0,5 mg% die Durchlässigkeitswerte unter 10% sinken, und die Ablesung so an Genauigkeit verliert.

2. Ausschütteln mit 1 ccm Chloroform. Hier gilt das Lambert-Beersche Gesetz auch über 0,2 mg%. Bei höherer Chloroformmenge war die Kurve so flach, dass die Genauigkeit darunter litt.

B ö h m und G r ü n e r (6) haben ein besonderes Zentrifugierröhrchen zum Abzentrifugieren des Chloroforms konstruiert, das nach unten konisch zuläuft. Zur Markierung wird 1 ccm Chloroform eingefüllt. Bei der Untersuchung wird das Chloroform bis zur Markierung aufgefüllt. Die Autoren berücksichtigen dadurch die Tatsache, dass beim Hinzufügen des Chloroforms sich der gebildete Indolignonfarbstoff und das überschüssige Thymol sofort in diesem lösen. Das Volumen des zugegebenen Chloroforms wechselt also entsprechend der Menge des gebildeten Indolignonöls.

In unseren Untersuchungen wurde dies nicht berücksichtigt, da es sich um verschwindend geringe Unterschiede handelt. Die Werte, die wir erhielten, geben somit nicht den genauen absoluten Indikangehalt an, stellen jedoch für die Praxis brauchbare Vergleichswerte dar.

Da wir ausnahmslos mit höheren Indikangehalten zu tun haben, schüttelten wir mit 1 ccm Chloroform aus.

2. Xanthoprotein.

a) Die Xanthoproteinreaktion. Die als Xanthoproteinreaktion seit langem bekannte Gelbfärbung aromatischer Körper beruht auf deren Nitrierung mit kochender Salpetersäure. Sie dient zum Nachweis von Eiweißen, da diese ja immer aromatische Gruppen enthalten.

B e c h e r (3,1) machte zufällig die Beobachtung, dass die Xanthoproteinreaktion auch im enteiweißten Pferdeserum positiv ausfällt.

B e c h e r (3,2) untersuchte die Stoffe dann, die die Reaktion geben. Dafür kommen in Frage:

1. Aromatische Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan). Ausserdem höhere Eiweißspaltprodukte, die die genannten Aminosäuren enthalten.
2. Produkte der Darmfäulnis: Phenol, Di-, Triphenole und -derivate, Kresol, Indol, aromatische Oxysäuren, Gallenfarbstoffe und Cholesterin.

Alle genannten Verbindungen nehmen durch Kochen mit konzentrierter Salpetersäure Nitrogruppen in den Benzolring auf. Die Xanthoproteinreaktion ist nicht nur an freien, sondern auch an gebundenen aromatischen Gruppen (Peptone, gepaarte Schwefel- und Glukuronsäuren) positiv.

B e c h e r (3,2) hat in zahlreichen Versuchen die Reaktion vor und nach Hydrolyse des enteiweißten Serums mit 5%iger Schwefelsäure ausgeführt. Das Resultat war meist dasselbe.

Er unterscheidet eine ätherunlösliche Fraktion, bestehend aus den höheren Eiweißspaltprodukten, deren Auftreten schon H o h l w e g (17) festgestellt hat, von einer nach Hydrolyse ätherlöslichen (Phenol, Kresol, aromatische Oxysäuren). Die letztere ist bei Niereninsuffizienz besonders stark vermehrt.

Die Xanthoproteinreaktion fällt nach B e c h e r s Untersuchungen nach Enteiweißung auch in Oedemflüssigkeit, Pleura-, Pericardialexsudaten und im Liquor positiv aus. Der Liquor zeigt eine deutlich schwächere Reaktion, die auch bei Niereninsuffizienz nicht entsprechend dem Blute zunimmt. Im Gewebe überwiegt die ätherunlösliche Fraktion.

b. Über die diagnostische Bedeutung der Xanthoproteinreaktion im Blut.

Stärker fällt die Xanthoproteinprobe nach B e c h e r s (3,2) Untersuchungen am Menschenblut bei Niereninsuffizienz aus. Aber auch bei Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz, perniziöser Anämie, Ileus, schweren Infektionskrankheiten und im Leichenblut ist sie deutlicher, ebenso natürlich nach Einnahme von Arzneien, die aromatische Körper enthalten, wie Salicylsäure.

Der X-Gehalt ist besonders bei chronischen Nephropathien erhöht. Von prognostisch äusserst ungünstiger Bedeutung ist es, wenn bei einer akuten Nephritis der Xanthoproteinspiegel zu steigen beginnt.

V i l l w o c k (43) hat im Rinderblut die Xanthoproteinreaktion nach B e c h e r ausgeführt. Er fand bei gesunden Rindern 0,00698 g%. Bei Distomatose, Entzündungen einzelner Organe und Nierenerkrankungen, fand er eine geringe Erhöhung. Bei hochgradiger Tuberkulose war sie erniedrigt. Nach ihm ist sie also nur bei hochgradiger Tbc und hochgradigen Nierenveränderungen zu verwenden.

c) Zur Methodik der Xanthoproteinreaktion.

Da auf die Xanthoproteinprobe ganz verschiedene Substanzen reagieren, deren Mengenverhältnis unter sich ständig wechselt, kann sie nicht zur absolut quantitativen Bestimmung benutzt werden.

B e c h e r hat deshalb durch Vergleich mit einer 0,03874%igen Kaliumbichromatlösung, die er in den Keil eines Autenriethschen Kolorimeters einfüllte, eine Skala des "Xanthoproteinwertes" aufgestellt, die einen Vergleich der Stärke der Reaktion ermöglicht. Bei der Ablesung setzt er an der Spitze des Keiles den Xanthoproteinwert 0 ein, am dicken Ende 100. Das Autenriethkolorimeter mit Bichromatfüllung hat jedoch folgende Nachteile:

1. Die Herstellung der Kaliumbichromatlösung ist umständlich.
2. Es besteht keine restlose Übereinstimmung des Farbtones mit dem Gelb der Xanthoproteinprobe. Natürlich stimmen auch die Spektren nicht überein.

Deshalb haben H e i l m e y e r und M u t i u s (12) zur Festlegung des Xanthoproteinwertes einer Xanthoproteinserumlösung, deren Extinction im Zeiss'schen Stufenphotometer bei Blaufilter S 43 benutzt.

Im Bereich dieses Filters hat Xanthoprotein dieselbe Extinction wie eine farbgleiche Kaliumbichromatlösung. Der Keil des Autenriethkolorimeters hat bei 100 dieselbe Schichtdicke wie der Meßsteg des Photometers, nämlich 1,0 cm.

In vier Vergleichsmessungen ergab sich eine Extinction einer 0,03874 %igen Kaliumbichromatlösung bei 1 cm Schichtdicke, deren Gelbwert einem Xanthoproteinwert von 100 Einheiten entspricht, für Filter S 43 von 0,66 im Mittel. Man kann also folgern:

Eine Extinction von 0,66 entspricht 100 Einheiten.

Eine Extinction von E entspricht X Einheiten und daraus

Xanthoproteinwert in sogenannten Bichromateinheiten:

$$X = \frac{100 \times E}{0,66} = 151 \times E$$

Das B e e r s c h e Gesetz erwies sich bei Anwendung verschiedener Verdünnungen als streng gültig.

B e c h e r (3,2 hat durch Versuche festgestellt, dass beim Kochen im offenen Reagensglas, wie das ja bei der Probe geschieht, keine bedeutenden Verluste durch die Flüchtigkeit der Phenole entstehen. Sie werden nach seiner Meinung schon nitriert, bevor sie mit dem Wasser verdampfen.

C. Eigene Untersuchungen

=====

1. Untersuchungsmaterial

Das zur Untersuchung verwandte Blut wurde ausnahmslos Schlachttieren entnommen. Die Tiere stammten aus dem Einzugsgebiet des Gießener Schlachthofs, ein Teil der Rinder (1 - 15) waren aus der Husumer Gegend herangeschaffte Tiere der Niederungsrassen. Die Tiere waren durchweg im Rahmen der Lebendbeschau schlachthoftierärztlich voruntersucht und für seuchenfrei befunden worden.

Im allgemeinen wurden die Tiere durch Bolzenschuss, die Kälber und weiblichen Schafe durch Keulenschlag betäubt und durch Halsstich entblutet. Von dem ausströmenden Blut wurde dann möglichst schnell die Untersuchungsprobe genommen, deren Serum noch am selben Tage abzentrifugiert wurde. Das so erhaltene Serum wurde im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb der nächsten drei Tage untersucht.

2. Meßmethodik

a) Xanthoprotein

Literatur:

H e i l m e y e r , M u t i u s (12)

Reagenzien:

20%ige Trichloressigsäurelösung

konzentr. Salpetersäure (pro analysi, $d = 1,4$)

33%ige Natronlauge (pro analysi)

Ausführung:

3 - 5 ccm Serum mit gleicher Menge Trichloressigsäure tropfenweise unter ständigem Schütteln versetzen und stehen lassen. Nach einigen Minuten filtrieren; Filter von 5 - 6 cm Durchmesser, SS 602. 2 ccm des Filtrats mit 0,5 ccm kontr. Salpetersäure versetzen und 1 min. in kochendem Wasserbad erhitzen. Nach sofortigem Abkühlen unter dem Wasserhahn 1,5 ccm Natronlauge hinzufügen. Die klare, nötigenfalls filtrierte Lösung mißt man in 1 cm Schichtdicke mit Filter 445 (nach H e i l m e y e r : S 43 oder mit Filter Hg 436 bei HQE-Lampe). In die Vergleichskuvette gibt man Wasser.

Berechnung:

Filter 445: Xanthoproteinwert = $151 \times K$

Filter Hg 436: Xanthoproteinwert = $158 \times K$

K = Extinctionskoeffizient = E (Extinction, die abgelesen) : Schichtdicke
(in diesem Falle 1)

Meßgerät:

Kompensationsphotometer von Leitz.

B e m e r k u n g e n :

Da die vorliegenden Messungen mit dem Filter 44,5 von L e i t z ausgeführt wurden, H e i l m e y e r jedoch das Filter S 43 angibt, stellen die erhaltenen Werte keine richtigen Bechergrade dar. Eine Messung mit Filter 45 ergab eine Extinction v. 0,037. Dieser Wert wurde auch durch Vergleichs-

Messung mit dem E l k o II erhalten.

Eine Messung mit Filter 44,5 ergab eine Extinction von 0,038.

Eine Messung mit Filter 42 ergab eine Extinction von 0,053.

Dieser Wert wurde durch Messung mit dem E l k o II der Firma Z e i s s - O p t o n erhalten.

Man findet durch lineare Interpolation zwischen den Filtern 42 u.45 ungefähr die Extinction des Filters 43 zu 0,048. Um also die mit dem Filter 44,5 gemessenen Extinctionen (bzw. die daraus errechneten, hier vorliegenden Grade) für das von H e i l m e y e r angegebene Filter S 43 umzurechnen, ist mit

$$\frac{0,048}{0,038} = 1,26$$

zu multiplizieren. Erst so erhält man die richtigen Bechergrade.

b. Indikan:

Literatur:

B ö h m , G r ü n e r (6), K i l c h l i n g (22).

Reagenzien:

20 %ige Trichloressigsäurelösung

5 %ige alkoholische Thymollösung

O b e r m e y e r s Reagens (Lösung von Eisenchlorid in rauchender Salzsäure 2 : 1000)

Chloroform

Ausführung:

3 - 5 ccm Serum mit gleicher Menge Trichloressigsäure tropfenweise unter ständigem Schütteln versetzen und stehen lassen. Nach einigen Minuten filtrieren; Filter von 5 - 6 cm Durchmesser, SS 602. 3 ccm des Filtrats bringt man nun in ein Zentrifugierröhrchen und versetzt mit 0,15 ccm Thymollösung und nach Umschütteln mit 3 ccm O b e r m e y e r s Reagens. Die Lösung, gut durchgeschüttelt, 2 Stunden stehen lassen. Während dieser Zeit öfter umschütteln. Dann 1 ccm Chloroform zugeben, tüchtig durchschütteln und 10 min. bei 3 - 5000 Umdrehungen zentrifugieren. Die obenstehende, gelbe Flüssigkeit wird mit einer, an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossene Pipette abgesaugt und die

Chloroformlösung mit einer trockenen Kapillare in die Meßröhrchen des Vertikalleifs gegeben. Mit Filter S 57 gemessen.

Berechnung:

$$c = 1,5 \times K \quad (c = \text{Indikangehalt in mg \%})$$

Meßgerät:

Vertikalleif von Leitz.

Bemerkungen:

Über den Unterschied dieses Untersuchungsganges zum Original - B ö h m - G r ü n e r s c h e n siehe S.17. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde ausserdem von 1,5 ccm Serum, das mit 1,5 ccm destill. Wasser verdünnt war, ausgegangen und deshalb in die Berechnung $c = 3 \times K$ gesetzt.

Die Indikanbestimmung liefert eine derartig geringe Menge der Chloroformlösung, dass man sie am günstigsten in dem Leif der Fa. Leitz mißt. Man kann in dem stehenden Meßröhrchen, in das ein Glasstab eintaucht, meistens mit 1 cm Schichtdicke arbeiten. Eine Vergleichslösung wird nicht benötigt. Wenn eine solche (in anderen Geräten) gebraucht wird, nimmt man, wie B ö h m - G r ü n e r angibt, Chloroform dazu. Die bei den grossen Haustieren üblichen Indikangehalte ergeben eine Violettfärbung des Chloroforms von schwach bis deutlich sichtbar. Man kann deshalb durch subjektive Beobachtung wohl nur nach längerer Übung einen abnormen Indikangehalt herausfinden.

Inwiefern der Indikangehalt durch Fütterung und Haltung zu beeinflussen ist, konnte an Hand des vorliegenden Tiermaterials nicht geprüft werden.

3. Ergebnisse.

a. Pferde.

Xanthoproteinwerte:

X. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
20/21	1	1	2
22/23	1	2	4
24/25			
26/27	1	3	6
28/29			
30/31	3	6	12
32/33	3	9	18
34/35	4	13	26
36/37	4	17	34
38/39	4	21	42
40/41	8	29	58
42/43	7	36	72
44/45	7	43	86
46/47	4	47	94
48/49	1	48	96
50/51	2	50	100

Indikan:

I. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
0,05	2	2	4
0,1	4	6	12
0,15	4	10	20
0,2	7	17	34
0,25	9	26	52
0,3	4	30	60
0,35	3	33	66
0,4	7	40	80
0,45	3	43	86
0,5	5	48	96
0,55	1	49	98
0,6	1	50	100

Pferde:

1.	1 1/2 Jahre	w	31	0,3
2.	15 "	(m)	37	0,45
3.	15 "	w	45	0,45
4.	5 Monate	w	46,5	0,21
5.	5 Jahre		43	0,21
6.	4 "	w	46,5	0,15
7.	5 Monate	m	39	0,12
8.	8 Jahre	w	45,5	0,36
9.	8 "	w	43	0,24
10.		w	35	0,06
11.	6 "	(m)	44	0,15
12.		w	43	0,27
13.	15 "	(m)	41	0,39
14.	7 "	w	40	0,42
15.	15 Monate	m	26,5	0,15

16.	4 Jahre	w	37	0,45
17.	14 Jahre	(m)	47	0,09
18.		w	36	0,51
19.		w	33	0,21
20.		w	32	0,42
21.		w	33	0,18
22.			47	0,51
23.			45	0,21
24.			39	0,3
25.			22,5	0,27
26.			40	0,33
27.			41	0,42
28.			40	0,09
29.			45	0,24
30.			44	0,39
31.			37	0,25
32.			45	0,27
33.			42	0,48
34.			45	0,24
35.			51	0,06
36.			48	0,54
37.			40,5	0,33
38.			50	0,39
39.			40,5	0,42
40.			35	0,51
41.			42	0,27
42.			40	0,39
43.			33	0,12
44.			34	0,15
45.			30	0,12
46.			19	0,27
47.			38	0,3
48.			42	0,21
49.			43	0,18
50.			38	0,3

b. Rinder

Xanthoproteinwerte:

X. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
16/17	1	1	1,46
18/19	1	2	2,86
20/21			
22/23	1	3	4,29
24/25	7	10	14,3
26/27	4	14	20
28/29	2	16	22,8
30/31	13	29	41,4
32/33	7	36	50,7
34/35	7	43	61,5
36/37	8	51	72,8
38/39	5	56	80
40/41	4	60	85,7
42/43	3	63	90
44/45	2	65	93
46/47	4	69	98,5
48/49	1	70	100

Indikan:

I. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
0,05	5	5	7,14
0,1	10	15	21,4
0,15	8	23	32,75
0,2	12	35	39,9
0,25	13	48	68,5
0,3	3	51	72,7
0,35	5	56	80
0,4	2	58	82,8
0,45	5	63	90
0,5	5	67	95,8
0,55	2	69	98,5
0,6	1	70	100

Rinder:

1.	2 Jahre	w	41,5	0,18
2.	1 Jahr	w	35	0,06
3.	6 Jahre	w	24,7	0,51
4.	2 "	w	29,3	0,24
5.	8 "	w	43,4	0,27
6.	4 "	w	29,8	0,45
7.	3 "	(m)	31,7	0,25
8.	2 "	w	31,7	0,27
9.	5 "	w	38,3	0,6
10.	6 "	w	32,3	0,51
11.	3 "	w	47,2	0,12
12.	2 "	w	33,3	0,36
13.	3 "	w	29,9	0,54
14.	4 "	w	26,3	0,15
15.	6 "	w	47,2	0,06
16.	5 "	w	39	0,15

17.	4 Jahre	w	31	0,45
18.	10 "	w	37,1	0,09
19.	7 "	w	42	0,3
20.	2 "	w	35,8	0,12
21.	4 "	w	28,7	0,12
22.	4 "	w	43,9	0,27
23.	1 "	w	30,6	0,15
24.	4 "	w	37	0,21
25.	6 "	w	17	0,27
26.	7 "	w	31,2	0,21
27.	3 "	w	46,4	0,3
28.	3 "	w	21,7	0,12
29.	2 "	(m)	36	0,21
30.	5 "	w	48,9	0,21
31.	2 "	w	41	0,13
32.	2 "	w	36,3	0,15
33.	2 "	w	19,4	0,45
34.	4 "	w	38,4	0,06
35.	2 "	w	24,1	0,21
36.	3 1/2 Jahre	w	34	0,21
37.	4 Jahre	w	35	0,12
38.	2 1/2 Jahre	w	37,2	0,21
39.	2 Jahre	w	35	0,06
40.	8 "	w	34	0,12
41.	3 "	(m)	36,9	0,18
42.	2 "	(m)	30,3	0,27
43.	2 "	w	38,3	0,21
44.	3 "	w	42,5	0,15
45.	6 "	w	41,3	0,18
46.	3 "	w	40,5	0,12
47.	7 "	w	39,4	0,06
48.	2 "	w	34	0,15
49.	4 "	w	32,2	0,15
50.	7 "	w	34,4	0,09
51.	10 "	w	34,4	0,09
52.	2 "	w	44	0,12
53.	6 "	w	27	0,27
54.	6 "	w	30	0,51
55.	1 Jahr	w	32	0,36

56. 2 Jahre	w	33	0,36
57. 3 "	w	25	0,3
58. 4 "	w	25	0,24
59. 5 "	w	27	0,45
60. 2 "	w	35	0,45
61. 5 "	m	24	0,27
62. 5 "	w	31	0,38
63. 1 "	w	30	0,21
64. 5 "	w	25	0,18
65. 3 "	w	27	0,36
66. 4 "	m	39	0,24
67. 5 "	(m)	30	0,24
68. 2 "	w	29	0,42
69. 4 "	w	30	0,27
70. 4 "	w	46	0,54

c. Kälber:

Xanthoproteinwerte:

X. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
20/21	1	1	3,33
22/23			
24/25	2	3	10
26/27			
28/29			
30/31	2	5	16,65
32/33	3	8	26,7
34/35	4	12	40
36/37	3	15	50
38/39	3	18	60
40/41	3	21	70
42/43	3	24	80
44/45	2	26	86,7
46/47	3	29	96,6
48/49			
50/51	1	30	100

Indikan:

I. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
0,05	1	1	3,3
0,1	5	6	20
0,15	7	13	43,4
0,2	3	16	53,3
0,25	2	18	60
0,3	3	21	70
0,35	3	24	80
0,4	3	27	90
0,45	2	29	96,6
0,5	1	30	100

Kälber:

1.	w	44	0,21
2.	w	47	0,15
3.	m	32	0,15
4.	m	41	0,42
5.	m	42	0,15
6.	m	19	0,15
7.	m	32,5	0,42
8.	m	33	0,12
9.	m	38	0,3
10.	m	25	0,21
11.	m	46	0,33
12.	m	36,5	0,51
13.	m	50	0,12
14.		46	0,06
15.		37	0,18
16.		42	0,15
17.		37	0,12
18.		44	0,24
19.		24	0,12

20.	41	0,15
21.	34	0,36
22.	35	0,45
23.	35	0,36
24.	45	0,3
25.	41	0,24
26.	39	0,15
27.	31	0,39
28.	38	0,09
29.	35	0,3
30.	30	0,3

d. Schweine:

Xanthoproteinwert:

X. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
26/27	1	1	2
28/29			
30/31	2	3	6
32/33	4	7	14
34/35	7	14	28
36/37	4	18	36
38/39	2	20	30
40/41	3	23	46
42/43	6	29	58
44/45	2	31	62
46/47	4	35	70
48/49	2	37	74
50/51	4	41	82
52/53	2	43	86
54/55			
56/57	1	44	88
58/59	2	46	92
60/61			
66/67	2	48	96
68/69			
70/71	2	50	100

Indikan:

I. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
0,05	3	3	6
0,1	3	6	12
0,15	4	10	20
0,2	8	18	36
0,25	7	25	50
0,3	5	30	60
0,35	5	35	60
0,4	3	38	76
0,45	3	41	82
0,5	3	44	88
0,55	3	47	94
0,6	2	49	98
0,65	1	50	100

Schweine:

1.	110 kg	w	67	0,45
2.	115 "	w	71,5	0,09
3.	200 "	w	49,7	0,12
4.	100 "	w	53	0,57
5.	110 "	w	67	0,42
6.	140 "	w	50	0,25
7.	140 "	(m)	30	0,24
8.	4 Jahre	w	33,6	0,45
9.	3 "	w	30	0,24
11.		(m)	53	0,6
12.		w	33	0,45
13.		(m)	71	0,15
14.		w	31	0,54
15.		w	31,8	0,18
16.		w	26	0,21

17.	(m)	34	0,33
18.	(m)	43	0,18
19.		46	0,27
20.		35	0,33
21.		43	0,51
22.		49	0,15
23.		35	0,27
24.		51	0,33
25.		36	0,21
26.		35	0,05
27.		43	0,18
28.		49	0,18
29.		51	0,63
30.		44	0,3
31.		34	0,21
32.		39	0,39
33.		38	0,15
34.		35	0,15
35.		35,6	0,09
36.		41	0,57
37.		40	0,3
38.		36	0,36
39.		46	0,27
40.		35,6	0,39
41.	(m)	46,5	0,06
42.	(m)	47	0,18
43.	(m)	32	0,51
44.	w	59	0,27
45.	w	56	0,51
46.	w	43	0,35
47.	w	43	0,57
48.	(m)	32	0,27
49.		43	0,27
50		45	0,3
51.		40	0,3

e. Schafe:

Xanthoproteinwerte:

X. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
24/25	1	1	2
26/27	4	5	10
28/29	3	8	16
30/31	4	12	24
32/33	4	16	32
34/35	3	19	38
36/37	8	27	54
38/39	5	32	64
40/41	4	36	72
42/43	6	42	84
44/45	2	44	88
46/47	2	46	92
48/49	1	47	94
50/51			
52/53	1	48	96
54/55			
56/57	1	49	98
58/59			
60/61			
62/63	1	50	100

Indikan:

I. Wert	Anzahl	Summenhäufigkeit	
		in Zahlen	in %
0,05	1	1	2
0,1	6	7	14
0,15	8	15	30
0,2	11	26	52
0,25	11	37	74
0,3	7	44	88
0,35	4	48	96
0,4	2	50	100

Schafe:

1.	28	0,3
2.	24	0,21
3.	27	0,27
4.	31	0,3
5.	48	0,27
6.	36	0,12
7.	35	0,21
8.	39	0,36
9.	29	0,21
10.	41	0,3
11.	37	0,15
12.	38	0,18
13.	40	0,39
14.	36	0,24
15.	43	0,18
16.	37,5	0,33
17.	45	0,14
18.	43	0,3
19.	37	0,27
20.	31	0,3
21.	46	0,15
22.	41	0,27
23.	46	0,15
24.	33	0,3
25.	40	0,42
26.	43	0,24
27.	43	0,15
28.	35	0,27
29.	27	0,18
30.	37	0,12
31.	26	0,15
32.	32	0,06
33.	30	0,24
34.	30	0,15
35.	36	0,12
36.	27	0,12
37.	38	0,18

38.	43	0,36
39.	43,8	0,18
40.	57	0,21
41.	37	0,36
42.	52,5	0,27
43.	63	0,21
44.	32	0,12
45.	39	0,12
46.	28	0,24
47.	35	0,18
48.	33	0,27
49.	37	0,18
50.	42	0,3

D. Zusammenfassung.

=====

Aufgrund von Reihenuntersuchungen an Schlachttierblut werden die folgenden Werte als Normalwerte im entweißten Blut gefunden (Xanthoprotein in Bechergreden nach der Heilmeyer-Mutiusschen Methode, Indikan in mg % nach der Böhm-Grünerschen Methode. Die 1. Zahl bedeutet den niedrigsten gefundenen Wert, die 2. Zahl den höchsten und die 3. Zahl den Mittelwert.):

	Xanthoprotein:	1.)	20	2.)	50	3.)	40
Pferde:							
	Indikan	:	1.)	0,05	2.)	0,6	3.) 0,25
	Xanthoprotein:	1.)	20	2.)	50	3.)	32
Rinder:							
	Indikan	:	1.)	0,05	2.)	0,6	3.) 0,22
	Xanthoprotein:	1.)	20	2.)	50	3.)	36/37
Kälber:							
	Indikan	:	1.)	0,05	2.)	0,5	3.) 0,19
	Xanthoprotein:	1.)	26	2.)	70	3.)	42
Schweine:							
	Indikan	:	1.)	0,05	2.)	0,65	3.) 0,25
	Xanthoprotein:	1.)	24	2.)	62	3.)	36
Schafe:							
	Indikan	:	1.)	0,05	2.)	0,4	3.) 0,2

Es ist mir ein Bedürfnis, an dieser Stelle Se. Magnifizenz
Herrn Professor Dr. Valentin Horn für die freundliche Über-
lassung des Themas herzlich zu danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Dr. Boguth und Herrn
Dr. Eder für ihren unentbehrlichen Beistand in Rat und Tat.

8. Flaschenträger - Lennartz: Physiologische Chemie I, Springer Verlag Berlin, 1951.
9. Gottlieb: Arch. f. Experim. Pathol. und Pharmacol. 42. 238, 1899. Über die quantitative Bestimmung des Harnstoffes in den Geweben und den Harnstoffgehalt der Leber.
10. Haas: Deutsches Arch. Med.-Klin. 121, 304, 1917. Die quantitative Indikanbestimmung im Blute als Niereninsuffizienz-Prüfung.
11. Hefter, Siebeck: Zentralarchiv f. Klin.Med. 114. (Zitiert nach Siebeck).
12. Heilmeyer, Mutius: Med.Welt 11. 1641, 1937. / Standardisierung und Eichung der Xanthoproteinometer. Mitteilung der D.H.G.
13. Hemmert Halswick: Mündliche Mitteilung.
14. Henle: Rationelle Pathologie 1847, (Zitiert nach Monakow).
15. Herzfeld, Klinger: Zentr. Bakteriolog. I, 76, 1, (zit. nach Woods).
16. Hohlweg, Meyer: Hofmeisters Beiträge z. Chem.Phys. 11., 381, 1908. Zit. nach Hohlweg: Der Reststickstoff des Blutes unter physiologischen Bedingungen, sein Verhalten bei Nephritis, Urämie und Eklampsie, sowie seine Bedeutung f.d. Prüfung d. Nierenfunktion. Med. Klinik XI, 331, 1915.
17. Hohlweg: Dtsch. Arch. f. Klin.Med. 104, 216, 1911. Über das Verhalten des Reststickstoff d. Blutes b. Nephritis und Urämie.

18. Hopkins, Cole: J. Physiol. 29., 451, 1903.
The constitution of Tryptophane, and
the action of Bacteria upon it.
19. Hutyra, Marek u. Manninger: Spez. Pathologie u. Therapie der Haus-
tiere, Fischer Jena 1945.
20. Jaffé: Virchows Arch. 70., 72, zit. nach Shoyi.
21. Jolles: Zschr. f. Phys. Chemie, 94, 79, 1915.
Über eine neue Methode z. quantitativen
Bestimmung des Indicans im Harn.
Hoppe Seilers 87., 310, 1913.
Über eine neue Indikan-Reaktion.
22. Kilchling: Klinische Photometrie mit dem Pulfrich
Photometer 51.
23. Krebs, Hafez, Eggleston: Biochem. J. 36., 306, 1942.
Indolformation in Bakterium coli commune.
24. Kuhne: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 8., 206, (zit. nach
Woods).
25. Lene: Berl. u. Münch. tierärztliche Wochenschr.
1939, 73-74 (zit. nach Ellbensberger,
Schütz).
26. Masugi: Beiträge zur pathol. Anat. u. z. allg. Path.
91, 82, 1933. Über das Wesen d. spez. Ver-
änderungen der Niere und der Leber durch
das Nephrotoxin, zugleich ein Beitrag zur
Pathogenese der Glomerulo nephritits und d.
eklamptischen Lebererkrankungen.
27. Menki: B. 8, 336 (zit. nach Flaschenträger-Len-
nartz).

28. Monakow: Dtsch.Arch.f.Klin.Med.122, 241, 1917.
Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen.
29. Nicolai: Klin. Wschr. 1942, I S. 108.
Quantitative Resorptionsversuche mit reinen Darmgiften. II. Resorption und Speicherung kleiner Indolmengen im Dünndarm der chronisch enteritischen Ratte. Klin.Wschr.1942, 1, S.538. Die Entgiftungsarbeit der Darmwand während der Resorption von Indol.
30. Nippon Maiku: (zit. nach Shoyi).
31. Obermeyer, Popper: Zschr. f. Klin. Med.72, 332, 1911,
über Urämie.
32. Ogilvie: Diss. Berlin 1939 (zit. nach Ellenberger, Schütz).
33. Polonkowski: Med. Biochemie, Haug Verlag, Berlin, Saulgau, 1951.
34. Rappaport, Engelbert: Klin.Wschr. 12., 71, 1933.
Eine Mikromethode zur Bestimmung des Indikans im Blute.
35. Rosenberg: Münch. Med.Wschr. 4., 117, 1916.
Über Indikanämie und Hyperindikanämie bei Nierenkranken und Nierengesunden.
36. Scheunert, Trautmann: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. Parey, Berlin, 1951.
37. Schlierbach: Klin.Wschr.12., 1569, 1933. Quantitative Indikanbestimmung im Blutserum ohne Vergleichslösung. Ebenso Klin.Wschr.13.,556, 1934. Quantitative Indikanbestimmung.

38. Shoyi: J. of Biochem. 26., 167, 1937.
Studies in the Change in the Physiological Conditions of the Newborn Infant: II. On the Synthesis of Indican.
39. Siebeck: Die Brightschen Nierenkrankheiten, im Handbuch d. Urologie, Bd.3, herausgegeben von Lichtenberg, Völker und Wildbolz. Springer Berlin 1928.
40. Slyke: J. of Biol. Chem. XVIII., 1914 (zit. nach Monakow).
41. Strauss: 1902 (zit. nach Siebeck).
42. Tschertkoff: Dtsch. Med.Wschr. 36., 1913, 1914.
Indikanämie und Urämie (Azotämie).
43. Villwock: Diss. Leipzig 1935 (Zit. nach Ellenberger, Schütz).
44. Vollhard: Physiologie der Nierenfunktion. Im Handbuch der inneren Medizin. Herausgegeben: Bergmann und Staehelin, Springer Berlin 1931.
45. Widal: Cpt. Rend. des Séances de la Soc. de Biol. 57., 282, 1914 (zit. nach Monakow).
46. Wirth, Diernhofer: Lehrbuch der inneren Krankheiten der Haustiere, Enke, Stuttgart, 1950.
47. Woods: Biochem. J. 29. I, 641, 1935.
Indol Formation by Bakterium coli.

Lebenslauf.

=====

Am 28. Januar 1928 bin ich, Ludwig Otto Rudolf Späth, als Sohn des Bürovorstehers Georg Späth und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Breitwieser, zu Darmstadt geboren. Meine Jugend verlebte ich in Darmstadt, wo ich 1934 in die Gartenarbeitsschule eingeschult wurde. Diese verließ ich 1938, um in das Alte Realgymnasium zu Darmstadt einzutreten. Im Januar 1944 wurde ich als Luftwaffen Helfer zum Kriegsdienst eingezogen und konnte deshalb nur mit Unterbrechungen die Schule besuchen. Im März 1945, kurz vor dem Waffenstillstand, wurde ich nach Klein Bieberau im Odenwald entlassen, wo meine Eltern, nachdem sie durch den Luftangriff auf Darmstadt am 12. September 1944 ihre gesamte Habe verloren hatten, Unterschlupf in unserem Wochenendhaus gefunden hatten. Am 2. April 1945 verstarb mein Vater. Die nächsten Jahre zwang mich ein Kriegsleiden und die ungünstigen Wohnverhältnisse, meine Schulausbildung zu unterbrechen. Am 5.5.1948 konnte ich jedoch nach einem einjährigen Kriegsteilnehmerkurs mein Abitur am Alten Realgymnasium bestehen.

Vom Sommersemester 1949 bis 1953 studierte ich an der Justus-Liebig-Hochschule zu Gießen Veterinärmedizin und bestand am 3. Februar 1954 die Tierärztliche Prüfung.

Am 17. April 1953 heiratete ich Marianne Riemeier, die Tochter des Kaufmannes Paul Riemeier aus Bielefeld.

Seit dem 16. März absolviere ich meine Praktikantenzeit bei dem prakt. Tierarzt Herrn Dr. Wolter in Ibbenbüren, Kreis Mecklenburg.

